

· 学术论坛 ·

糖尿病大血管纤维化探析及活血化瘀中药干预机制

王军 徐阳 矫浩然

【摘要】 糖尿病大血管病变是糖尿病常见的慢性并发症,严重影响患者的生存质量,糖尿病大血管病变是一个复杂的多因素疾病,血管纤维化尤其是 ToLL 样受体作用研究可能成为糖尿病大血管病变机理研究的突破口。中医认为瘀血是糖尿病及其血管并发症的重要病理基础,活血化瘀方剂桃核承气汤能明显降低糖尿病鼠大动脉转化生长因子- β 、结缔组织生长因子(CTGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、胶原蛋白 I、胶原蛋白 III 含量,具备有效的抑制糖尿病大血管向纤维化发展的倾向。对糖尿病血管合并症的基础研究起到了推动作用。

【关键词】 糖尿病; 大血管纤维化; 活血化瘀中药

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.11.005

国际糖尿病联盟预计到 2025 年全球糖尿病患者将上升到 3.80 亿,随之糖尿病血管病变的发病率也逐年攀升,在中国约 60%~70% 的糖尿病患者直接死于血管病变^[1]。糖尿病大血管病变是糖尿病常见的慢性并发症,严重影响患者的生存质量,是造成患者伤残与死亡的重要原因。《中国糖尿病防治指南》明确指出:糖尿病大血管病变的患病率较前显著增多,已经成为中国糖尿病发病率和致死率最高、危害最大的慢性并发症^[2]。

1 血管纤维化是糖尿病大血管病变机理研究的新突破口

糖尿病大血管病变是一个复杂的多因素疾病,目前研究多认为糖尿病性大血管病变主要为大中血管动脉硬化,在病理改变上与非糖尿病性动脉硬化性闭塞相似:血管病变的早期,病理改变为内膜、中层厚度增加,管腔狭窄,管壁顺应性降低,内膜粥样斑块形成,导致管腔狭窄、闭塞,产生动脉缺血临床症状。

张庚扬等^[3]从纤维沉积角度揭示糖尿病患者血管病变的机理发现:糖尿病患者截肢标本中,血管病变是以内膜纤维性增厚为主,仅有极少部分患者出现粥样硬化斑块,而脂质沉积特点与单纯动脉硬化并不相同,纤维成分所占比例大,在电镜下看到相同结果。国外亦有研究发现血管壁处氧化应激能够引起低密度脂蛋白的氧化修饰,糖尿病患者长期处于高血糖状态,使各类血脂发生不同程度的糖化,而糖

化又会加速脂蛋白的氧化,脂质过氧化物的增加能导致血管纤维化。高血糖与高血脂的毒性作用、蛋白质非酶糖基化、内皮功能障碍等因素共同作用于血管壁,导致平滑肌细胞增殖,胶原过度表达,高糖诱导的过度表达与血管纤维化、硬化高度相关^[4]。因此,从纤维沉积的角度着手,探讨其病变机理成为糖尿病大血管病变机理研究的新突破口。

组织、器官的纤维化是一个涉及细胞、细胞因子、细胞外基质(ECM)及其降解酶类等多个复杂因素的病理生理过程。各组织器官纤维化的共同机制、病理特征均与细胞外基质(ECM)的合成与降解失衡相关。纤维化的过程中,细胞外基质的合成不断增加、解逐步减少,从而导致细胞外基质在间质增多,引起纤维化^[5]。转化生长因子- β (TGF- β)对于基质蛋白聚集和胶原沉积具有重要作用:TGF- β 在细胞外基质沉积过程中在减少基质降解酶及增加降解抑制剂合成的同时,还促进成纤维细胞增殖,在多种组织器官纤维化发展中起关键作用^[6]。血小板衍生生长因子(PDGF)能刺激纤维细胞分裂和增殖,并促进肌纤维母细胞产生 I 型及 III 型胶原。胰岛素生长因子(IGFs)能刺激成纤维细胞增殖,诱导胶原合成。胶原蛋白的生成最终是在基因水平上调控的,对胶原基因及其表达调控研究可以更好地理解组织、器官的纤维化形成^[7-8]。组织器官纤维化的基础是以胶原蛋白为主的细胞外基质(ECM)的合成与降解失衡,导致 ECM 的过度沉积的复杂病理生理过程^[9]。

2 活血化瘀中药对糖尿病大血管纤维化的干预研究

中医认为瘀血是糖尿病及其血管并发症的重要病理基础,活血化瘀是治疗糖尿病血管并发症的常用大法;众多医家认为血行不畅,瘀血阻滞是纤维化发病的主要和初起病机。有研究认为活血化瘀药逆转纤维化的作用机制是多靶点的,可以通过调控某些基因的表达减少组织内胶原纤维的沉积或促进胶原纤维的降解^[10]。

基金项目:国家自然科学基金(81173268);天津市科技计划项目(09JCYBJC12500)

作者单位:300193 天津中医药大学第一附属医院外科

作者简介:王军(1962-),女,博士,主任医师,教授,硕士生导师。中华中医药学会外科分会常委,天津中医药学会外科专业委员会主任委员,天津中医药学会周围血管病专业委员会主任委员。研究方向:周围血管病、糖尿病足及重症疮疡。E-mail: tjzywangjun@126.com

蓄血证的临床表现各异,涉及病种很多,但多认为蓄血证的形成与血管内皮损伤密切相关。桃核承气汤方出自张仲景《伤寒论》主治蓄血证,有破血逐瘀、清热润燥之功。桃核承气汤由大黄、桃仁、桂枝、芒硝、甘草组成。大黄化学成分复杂,其中蒽苷为最主要成分,具有抑制血小板聚集、降低胶原含量、抑制 TGF- β 1 的表达及抗纤维化的作用。桃核承气汤可以通过增强超氧化物歧化酶(SOD)的含量和抑制一氧化氮合酶(NOS)的基因表达,增强抗自由基的作用,起到保护血管内皮细胞的作用^[11],也可以通过改善内毒素血症异常血液流变学的变化,使抗凝血酶原时间和部分凝血酶原时间缩短、降低纤维蛋白原含量^[12]。有研究得出^[13]:桃核承气汤能明显降低糖尿病鼠大动脉转化生长因子- β (TGF- β)、结缔组织生长因子(CTGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、胶原蛋白 I、胶原蛋白 III 含量,具备有效的抑制糖尿病大血管向纤维化发展的倾向。抵挡汤是治疗蓄血实证的经典破血逐瘀名方,具有活血通络、逐瘀攻下之功效。近来研究表明,本方对多种与血管性疾病相关的疑难疾病有较好的治疗效果,并可改善血管内皮功能。实验表明抵挡汤联合降糖治疗干预后,血管内皮舒张功能(FMD)较前明显改善,从而延缓糖尿病血管病变的发生发展,这与修复内皮细胞损伤,增加血清 NO 水平,降低血浆 ET 水平有关^[14]。抵挡汤早期干预后大鼠主动脉巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF),巨噬细胞炎症蛋白 1 α (MIP-1 α)和金属蛋白酶-9(MMP-9)表达明显下降,表明抵挡汤早期干预可能通过调节巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块形成中的作用继而预防和延缓糖尿病大血管病变-动脉粥样硬化的形成和发展,从而延缓糖尿病大血管病变^[15]。

3 糖尿病大血管纤维化的研究前景

Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)是近年发现的先天性免疫系统中的细胞跨膜受体和病原模式识别受体之一。TLR-2 及其 TLR-4 在介导肾、心、肝、肺、皮肤等多种组织器官纤维化中发展中起十分重要的作用,可能是最主要的致纤维化细胞因子。有科学假说:糖尿病动脉纤维病变是在高糖、慢性炎症刺激内毒素增多环境下,引起线粒体电子传递链超氧化物过量产生,TLR-2、TLR-4 信号通路被激活、TLR-2、TLR-4 蛋白的表达上调,引起动脉损伤,产生大量致纤维化的细胞因子,进而促进胶原分泌增多以及调节胶原生成和降解的细胞因子失衡,最终导致动脉纤维病变的发生。从 TLR-2、TLR-4 蛋白的表达、促纤维化因子表达以及线粒体形态功能水平等方面多角度、多层次展开相关研究,动态观察大鼠血管纤维化过程中 TLR-2、TLR-4 蛋白在血管中的表达,探讨 TLR-2、TLR-4 与血管纤维化发生发展的关系,可能从分子生物学角度阐明血管纤维化病变机理。进而在胶原基因的转录水平、胶原降解酶动态表达水平、促生成和降解胶原的细胞因子平衡水平方面多角度、多层次展开研究,探讨糖尿病血管纤维病变的发病机理。

巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)是在炎症反应过程中

由损伤的内皮细胞释放的一种多肽造血生长因子,它可促进造血红细胞分化为单核巨噬细胞,并维持单核巨噬细胞的生长、增殖、分化为炎症反应的敏感标志物。人 M-CSF,有极其重要的免疫调节功能,它可作用于淋巴细胞、内皮细胞、单核巨噬细胞、中性粒细胞,在机体的免疫应答中起着十分重要的作用。低度炎症过程中,血管内和血管外多种有形成分的聚集,如血小板黏附、聚集及血栓形成、单核细胞转化为泡沫细胞,继而造成内皮下沉积、结缔组织形成、纤维斑块。细胞因子中的 M-CSF,对于巨噬细胞的增殖和生存尤为关键,其在动脉粥样硬化的形成过程中是不可缺少的。从 M-CSF 在炎症过程中对内皮损伤作用的研究可能对糖尿病血管纤维化病变机理有进一步的阐释。

采用活血化瘀法对血管病变进行早期干预,观察中药在纤维化各环节中所起的作用,为活血化瘀中药早期干预糖尿病血管并发症的可行性和必要性提供依据,对其基础研究起到了推动作用,有着良好的研究前景。Toll 样受体激活致纤维化细胞因子导致血管纤维化以及巨噬细胞集落刺激因子在炎症过程中导致结缔组织沉积、纤维斑块形成可能是糖尿病血管纤维化研究中的两个关键节点。另外对糖尿病动脉粥样硬化与糖尿病大血管纤维化的相互关系进行进一步研究,可能成为糖尿病血管病变新的研究方向。

参 考 文 献

- [1] 纪立农. 对 2 型糖尿病新的大型临床试验结果的解读和分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(11): 642-647.
- [2] 卫生部疾病控制司, 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南试行本节选[J]. 中国慢性病预防与控制, 2004, 12(6): 283-285.
- [3] 张庚扬, 范英昌, 金树梅, 等. 糖尿病足辨证分型与病理学相关性研究[J]. 天津中医药, 2006, 21(2): 105-107.
- [4] Yu Y, Lyons TJ. A lethal tetrad in diabetes: hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, and endothelial dysfunction[J]. Am J Med Sci, 2005, 330(5): 227-232.
- [5] 李国霞, 黄文政, 朱小棣. 肾疏宁对肾小管间质损害大鼠 FN、Col III、PAI-1mRNA 的作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(7): 388-390.
- [6] 刘丽, 刘文军, 景鹏, 等. 肾间质纤维化大鼠肾脏细胞外基质成分变化与益气活血治法的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(28): 5462-5465.
- [7] 李晓军, 计小清, 张庚扬. 糖尿病足不同辨证分型 RAGE、IGF-1R 基因表达[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 2050-2051.
- [8] 李晓军, 郭建恩, 庞宗然, 等. 糖尿病足患者截肢动脉组织的超微病理结构研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(4): 411-412.
- [9] Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis[J]. Clinica Chimica Acta, 2006, 364(1-2): 33-60.
- [10] 刘新军, 喇万英. 活血化瘀药抗肝纤维化作用机制的研究进展[J]. 河北中医, 2008, 4(30): 438-440.
- [11] 何赛萍, 徐莉. 桃核承气汤对蓄血证大鼠血管内皮细胞保护作用实验研究[J]. 中医研究, 2008, 21(4): 11-14.

- [12] 王宝恒,史桂芝,于桂英,等. 急性内毒素血症早期大鼠肠系膜淋巴管的动态观察[J]. 中国微循环,2004,8(4):245-248.
- [13] 王军,徐阳,袁向科,等. 实验性糖尿病鼠大血管病变 TGF- β 1 和 CTGF 的表达及中药的干预作用[J]. 天津中医药,2012,27(3):266-269.
- [14] 常柏,李巧芬,常宝成,等. 抵挡汤早期干预对 2 型糖尿病大鼠大血管巨噬细胞调控作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(16):220-224.
- [15] 常柏,潘从清,孟东,等. 抵挡汤对 2 型糖尿病患者血管内皮功能影响的临床研究[J]. 天津中医药,2011,28(6):457-458.

(收稿日期: 2012-09-27)

(本文编辑: 刘群)

试论《妙一斋医学正印种子编》不育症心肾同治学术思想

宣志华 王彬 李曰庆

【摘要】 男性不育症是男科临床常见疾病,发病率有逐年升高趋势。中医认为不育病因病机主要为先天禀赋不足或房劳过度或滑精遗精,或肾虚邪实等所致肾精不足、精气不固或气血亏虚、心肾不交或肾阳虚损、精血冷清或肝肾阴虚、阴虚火旺或脾胃虚弱、肾气不固等,补肾生精是治疗不育的主要方法,但一味的补肾生精并不能取得很好的疗效,明·岳甫嘉认为“无子者,虽病在肾,而责本在于心”,提倡心肾同治是求嗣的关键所在,本文试从其所撰《妙一斋医学正印种子编》中来阐述其心肾同治思想,供男科同道学习参考。

【关键词】 妙一斋医学中印种子编;岳甫嘉;不育症;心肾同治

【中图分类号】 R249 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.11.006

《妙一斋医学正印种子编》是明·岳甫嘉于 1635 年撰写的。“妙一”者,取岳武穆“运用之妙,存乎一心”意,“正印”者,印正先古圣贤,当代后世也。种子编分男科、妇科各一卷,在种子编男科篇中列有先天灵气、交合至理、交合有时、养精有道、炼精有诀、胎始从乾、父精母血、脉息和平、服药节宣、服药要领、成效略举(8 个验案)和附方(33 首)12 项内容。整卷层次分明,环环相扣,理法清晰,方药完备,充分反映了岳氏论治男子不育症的辨证思路和用药特色,虽成书于 300 多年前,但仍对现代不育症的治疗有极大的临床指导意义,特别是其心肾同治的思想,开创了男科治疗不育症的新的辨证思路,更具现实指导意义。

1 求嗣根本在“肾精”

肾藏精,主生殖,岳氏也十分强调肾精对求嗣的决定性作用,认为其胎之成否,子之有无,灵蠢,全在一点先天真一之灵气,即肾精的充盛。若保养得道,则如《素问·上古天真论》所说:“肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子。”精是生育的基础,身体尚未发育完全,肾气未盛,天癸刚至,就过早的房事,耗散其精,必然会影响其身体健康,造

成体弱多病,甚至会影响其生育能力,造成艰嗣。故岳氏指出“若情欲太早,男精未通而御女,譬如亥之木,质原柔脆,根本既薄,枝叶必衰,岂能蕃衍乎”。若父母不注意后天调摄,七情六郁,痰凝气滞,饮食醉饱,都能令气脉瘀塞,精血清谈,如此非但不能成胎生育,即成胎亦多损伤夭折,至有既孕而小产者,有产而不育,有育而不寿者,有寿而黄耄无疆者,即所谓先天不足,造成胎儿不是流产就是早产,即使正常生育,也会因禀赋不足而体弱多病,不能健康长寿,即不能给后代带来健康快乐,同时也会给社会带来更大负担。

2 日常养肾固精要“戒心”

肾精是生育的根本,也极易受到耗伤,所以岳氏在日常调护中特别强调保肾固精,提出聚精要有道,提倡寡欲、节劳、惩怒、戒醉、慎味,这其中又以心的作用最为关键,因“心者,君主之官也,神明出焉”,《灵枢·邪客》说“心者,五脏六腑之大主也,精神之所舍也”。心主血,精血同源,殚精竭虑,耗伤心血,肾精也会随之枯竭。心为君火藏神,肾为相火藏精。《素问·天元纪大论》说:“君火以明,相火以位”,说明心的功能活动正常,肾的功能才能正常进行,岳氏也云:“种子者贵乎肾水之充足,尤贵乎心火之安宁,乃今之艰嗣者,皆责乎肾水之不足,而不咎乎心火之不宁,何也?肾精之妄泄,由乎心火所逼而然,盖心为君火,肾为相火,而相火奉行君火之命令焉,是以无子者,虽病在肾,而责本在于心”^[1]。肾水应上济于心火,心火宜下交于肾水,如此则心

作者单位:101300 北京市顺义区中医医院男科(宣志华);北京中医药大学东直门医院男科(王彬、李曰庆)

作者简介:宣志华(1974-),本科,副主任医师。主要从事男科临床工作。E-mail:xuanda7403@sohu.com